

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/056511 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 67/08**,
C07H 7/02, 7/027

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014069

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Dezember 2004 (10.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10359023.4 15. Dezember 2003 (15.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DOMSCHKE**,
Thomas [DE/DE]; Franz-Stützel-Str.46, 67346 Speyer
(DE). **MERGER**, **Martin** [DE/DE]; Max-Slevogt-Str.
25, 67227 Frankenthal (DE). **HAESE**, **Frank** [DE/DE];
Hauptstr. 38, 24855 Bollingstedt (DE). **RESCH**, **Peter**
[DE/DE]; Hauptstr.57, 67310 Hettlenleidelheim (DE).
FAUST, **Tillmann** [DE/DE]; Parkweg 4, 67256 Weisen-
heim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2-KETO-L-GULONIC ACID ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-KETO-L-GULONSÄUREESTERN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 2-keto-L-gulonic acid-C₁-C₁₀-alkyl esters by esterification of 2-keto-L-gulonic acid hydrate with an anhydrous C₁-C₁₀-alkyl alcohol in the presence of an acid homogeneous catalyst in a reaction cascade consisting of at least two reactors, wherein one of said reactors is a tube reactor, without removing the water produced during esterification from the reaction chamber.

(57) Zusammenfassung: Zusammenfassung Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrid mit einem wasserfreien C₁-C₁₀-Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.



WO 2005/056511 A1

Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäureestern

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-
5 estern. Diese Ester sind wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von L-Ascorbin-
säure (Vitamin C).

Die Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure mit einem Alkohol, insbesondere mit einem
niedrigen Alkylalkohol unter saurer Katalyse ist aus zahlreichen Publikationen bekannt.
10 Eine solche Veresterung erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines sauren Katalysators,
z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Sulfonsäuren oder stark saurer Ionenaustauscher-
harze.

Die Umsetzung zum Ester ist eine Gleichgewichtsreaktion unter Bildung von Wasser.
15 Daher hängen die Ketogulonsäureesterumsätze und –ausbeuten stark vom Wasserge-
halt des Reaktionsgemisches ab.

Häufig wird die 2-Keto-L-Gulonsäure als Monohydrat eingesetzt, d.h. mit einem äqui-
molaren Anteil an Wasser (WO 99/03853; US 5,128,487).

20 In EP 0535927 A1 wird das bei der Veresterung aus 2-Keto-L-Gulonsäure und Alkylal-
kohol gebildete Wasser abdestilliert zusammen mit einem Teil des eingesetzten Alko-
hols und durch frischen Alkohol (als Dampf) ersetzt.

25 Die Ausschleusung von Wasser mit dem Dampf ist im Falle von niederen Alkylalkoho-
len mit Kettenlängen von 1-3 C-Atomen nur wenig effizient, da der Alkoholanteil in der
Dampfphase i.d.R. unter 5% liegt. Man muss demzufolge unter hohem Energieeinsatz
sehr viel Alkohol abdestillieren; z.B. 10 kg Methanol pro kg zu veresternder 2-Keto-L-
gulonsäure. Außerdem erfordert dies auch eine lange Verweilzeit im Reaktionsraum
30 (bis zu 10 Stunden bei Batchbetrieb im Rührbehälter), was zu irreversiblen Nebenreak-
tionen und Zersetzung von Edukt und Produkt führen kann.

Eine Variante ist in WO 99/03853 beschrieben, wo eine zweistufige Veresterung
durchgeführt wird. Zunächst wird ohne Wasser erhitzt, dann wird Alkohol und Wasser
35 weitgehend abgedampft und anschließend wird mit frischem wasserfreiem Alkohol wei-
ter verestert.

JP-A 3-38579 und US 5,128,487 beschreiben die Gewinnung eines reinen 2-Keto-L-
gulonsäureesters auch bei zunächst unvollständiger Veresterung. Die noch freie 2-
40 Keto-L-gulonsäure überführt man mit Base selektiv in ihr Salz und fällt sie anschlies-
send aus. Dieser Prozess ist unökonomisch, da das Ketogulonsäuresalz nicht nur von
der Esterlösung abgetrennt werden, sondern auch wieder protoniert werden muss (z.B.

durch Ionenaustausch) und anschliessend durch Kristallisation isoliert werden muss. Außerdem ist noch eine Rückgewinnung von an dem Ketogulonsäuresalz anhaftenden Ester notwendig.

- 5 EP 0671405 beschreibt die kontinuierliche Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäureester, speziell 2-Keto-L-gulonsäuremethylester und -ethylester, durch Umsetzung von 2-Keto-L-gulonsäure und Methanol bzw. Ethanol in einem Rohrreaktor, der mit Ionenaustauscher als saurem Katalysator gefüllt ist. Dabei werden 2-Keto-L-gulonsäure-Umsätze bis über 98% erzielt. Für diese Durchführung ist ein hohes Start-Verhältnis
- 10 Methanol / Ketogulonsäure nötig, um die Ketogulonsäure vollständig zu lösen und hohen Umsatz sicherzustellen, da kein Wasser während der Veresterung entfernt wird. Im Gemisch beträgt der Anteil Ketogulonsäure in Methanol 8-15 Gew.-%, das entspricht einem Gewichtsverhältnis von 5,7-11,5 : 1. Nach der Veresterung die Lösung aufkonzentriert werden, es muss also ein großer Teil des Alkohols entfernt werden,
- 15 damit in der nachfolgenden Lactonisierung zum Ascorbat die Verluste an Natriumascorbat via Ausschleusung durch die Mutterlauge möglichst klein bleiben. Außerdem haben die Ionenaustauscher nur eine begrenzte Standzeit, da insbesondere Polyhydroxyverbindungen deren Oberfläche rasch belegen.
- 20 In DE 199 38980 ist ein weiteres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Ketogulonsäureestern beschrieben. Ketogulonsäure wird in einem Flüssigkeitsfilm an einer heißen Oberfläche unter Abtrennung von Wasser verestert. Effizient ist die Wasserabtrennung aber nur bei höheren Alkoholen (z.B. n-Butanol). Die Ketogulonsäure wird vor dem Überleiten über die heiße Oberfläche gemäss den Beispielen sogar in Wasser
- 25 gelöst. Wegen der geringeren Veresterungsgeschwindigkeit bei höheren Alkoholen (ab C₄) muss bei Temperaturen über 85°C verestert werden um die Dimension der Apparate in wirtschaftlich sinnvollen Grenzen zu halten. Bei Temperaturen oberhalb von 70°C kommt es aber zu unerwünschten Verfärbungen des Endprodukts.
- 30 Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern bereitzustellen, das ohne Entfernung des entstandenen Wassers und ohne die Standzeitbeschränkung eines heterogenen Katalysators auskommt. und trotzdem auf kostengünstige Weise eine hohe Umsatzrate gewährleistet. Weiterhin sollte es die eingangs im Stand der Technik aufgeführten Nachteile vermeiden.
- 35 Gefunden wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₁-C₁₀-alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrat mit einem wasserfreien C₁-C₁₀-Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein
- 40 Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.

Als Alkylalkohol sind alle gängigen Alkohole mit einer Kettenlänge zwischen 1 und 10 C-Atomen geeignet, insbesondere jedoch Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso- und tert. Butanol.

- 5 Als wasserfreie Alkohole werden solche Alkohole bezeichnet, die weniger als 1 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,5 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 0,2 Gew.-% Wasser enthalten. Solche wasserfreien Alkohole sind kommerziell erhältlich oder leicht durch dem Fachmann bekannte Trockenmethoden, beispielsweise Molekularsiebe herzustellen.

10

- Das Gewichtsverhältnis von Alkylalkohol zu 2-Keto-L-gulonsäure ist in breiten Bereichen variierbar. Bevorzugt arbeitet man bei Gewichtsverhältnissen von 1,5 : 1 bis 5 : 1 (Alkylalkohol : 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat). Die Ketogulonsäure muss dabei nicht vollständig im Alkylalkohol löslich sein. Ein sehr vorteilhaftes Gewichtsverhältnis, insbesondere für die Veresterung mit Methanol ist 3 : 1, da hier einerseits eine ausreichende Esterlöslichkeit erreicht wird, ein hoher Gleichgewichtsumsatz zu erzielen ist (97 Mol% Ester) und andererseits ein Eindampfen der entstandenen Esterlösung vor der Weiterverarbeitung (alkalische Lactonisierung) vermieden werden.

- 15 20 Der für die Veresterung notwendige Alkylalkohol bildet zugleich das Lösungsmittel für die Reaktion. Ein weiteres Lösungsmittel kann zwar verwendet werden, ist aber in der Regel entbehrlich.

- 25 Als homogener Katalysator kann eine starke Mineralsäure bevorzugt Schwefelsäure oder Salzsäure eingesetzt werden, oder auch starke organische Säuren wie Sulfonsäuren. Das Gewichtsverhältnis Katalysator zu Ketogulonsäure hängt von der Stärke der verwendeten Säure ab, bei Schwefelsäure beträgt es beispielsweise 0,001 – 0,05 : 1.

- 30 Die Veresterung wird bevorzugt bei Normaldruck und Temperaturen zwischen 50 und 70 insbesondere zwischen 55 und 68°C ausgeführt. Höhere Drücke und Temperaturen beschleunigen die Gleichgewichtseinstellung, aber auch unerwünschte Nebenreaktionen.

- 35 Druck und Temperatur können sich in den einzelnen Kaskaden unterscheiden.

- Als Reaktorkaskade werden mindestens zwei Reaktoren, bevorzugt drei Reaktoren eingesetzt, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist. Üblicherweise wird der Rohrreaktor als der letzte Reaktor in der Kaskade geschaltet. Die Auslegung / Dimensionierung von Rohrreaktoren ist dem Fachmann geläufig und kann anhand von einfachen Untersuchungen für das erfindungsgemäße Verfahren optimiert werden. Im experimentellen Teil sind weitere Ausführungsformen offenbart.

40

Die Rohrreaktoren können auch übliche Füllkörper enthalten um eine gute Durchmischung der Reaktionspartner zu erreichen.

Die mittlere Verweilzeit in den Reaktoren beträgt kumuliert ca 30 Minuten bis 10 Stunden, bevorzugt 1 – 5 Stunden.

5

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das bei der Veresterungsreaktion entstehende Wasser nicht aus dem Reaktionsraum entfernt, weder selektiv noch zusammen mit dem Alkylalkohol. Diese Fahrweise ist daher besonders ökonomisch, da somit Energiekosten, die üblicherweise durch das Entfernen von Wasser / Alkohol (Destillation) entstehen, eingespart werden können.

10

Nach Abschluss der Veresterung kann die Katalysatorsäure mit einer entsprechenden Menge an Base neutralisiert werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl batchweise als auch kontinuierlich betrieben werden. Eine bevorzugte Ausführungsform ist die kontinuierliche Fahrweise.

Der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene 2-Keto-L-gulonsäureester kann mit Base, bevorzugt Natriumhydroxid oder Soda, direkt zur Lactonisierung zum entsprechenden Ascorbat eingesetzt werden. Dabei werden üblicherweise 92-95% Ausbeute erhalten bei einer Reinheit von bis zu 96%,

20

Weitere erfindungsgemässe Ausgestaltungen des Verfahrens sind in den Unteransprüchen niedergelegt.

25

Beispiel 1

Kaskade aus 2 Rührreaktoren und einem Rohrreaktor

Die Reaktorkaskade bestand aus

30

1. 2,5 l Rührbehälter mit massenstrom geregelter Zudosierung von kristallinem 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat, Methanol und Schwefelsäure, Umpumpkreis zum Einspülen der 2-Keto-L-gulonsäure in einen Trichter, Propeller-Rührer und Strömungsbrechern, Überlauf zum nächsten Reaktor (genutztes Reaktorvolumen ca. 2 l);

35

2. 2,5 l Rührbehälter mit Propeller-Rührer und Strömungsbrechern, Bodenablauf zum nächsten Reaktor mit Pumpe (genutztes Reaktorvolumen ca. 2 l)

3. Rohrreaktor (Rohrschlange 10 mm x 1,98 mm x 36 m, Volumen ca. 1 l).

Betrieb der Veresterung:

In den ersten Reaktor wurden 650 g/h 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat (ca. 99%ig, Wassergehalt < 0,5 Gew.-%), 1950 g/h Methanol und 7,7 g/h konzentrierte Schwefelsäure dosiert. Die Reaktoren wurden bei Normaldruck und ca. 65-66°C Innentemperatur durchfahren mit einer mittleren Verweilzeit von insgesamt ca. 2 Stunden.

40

Der Austrag enthielt 2-Keto-L-gulonsäuremethylester mit 96-97 Mol-% Ausbeute (Bestimmung mittels HPLC).

5 Beispiel 2

Kaskade aus zwei Rührbehältern und einem Rohrreaktor

Die Kaskade bestand aus zwei 1l-Rührbehältern mit Umpumpkreis und Rührer sowie einem in Sumpffahrweise betriebenen Rohrreaktor (1 l Glasrohr mit Glaskugeln gefüllt, nutzbares Volumen ca. 0,5 l) mit Überlauf.

Betrieb der Veresterung:

In den ersten Reaktor wurden 200 g/h 2-Keto-L-gulonsäure-Anhydrat (ca. 99%ig, Wassergehalt < 0,5 Gew.-%), 600 g/h Methanol und 2,3 g/h konzentrierte Schwefelsäure dosiert. Die Reaktoren wurden bei Normaldruck und ca. 65-66°C Innentemperatur durchfahren mit einer mittleren Verweilzeit von insgesamt ca. 2,5 Stunden.

Am Austritt des zweiten Rührreaktors wurden bereits 90-92Mol-% 2-Keto-L-gulonsäuremethylester-Ausbeute erreicht. Der Austrag des Rohrreaktors enthielt 2-Keto-L-gulonsäuremethylester mit 95-97% Ausbeute (Bestimmung mittels HPLC).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure- C_1 - C_{10} -alkylestern durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäureanhydrat mit einem wasserfreien C_1 - C_{10} -Alkylalkohol in Gegenwart eines sauren homogenen Katalysators in einer Reaktorkaskade aus mindestens zwei Reaktoren, wobei einer dieser Reaktoren ein Rohrreaktor ist, ohne dass das bei der Veresterung entstehende Wasser aus dem Reaktionsraum entfernt wird.
5
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der 2-Keto-L-gulonsäuremethyl oder -ethylester hergestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren kontinuierlich durchgeführt wird.
15
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Alkylalkohol zu Ketogulonsäureanhydrat 1,5 :1 bis 5:1 beträgt.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung zwischen 50 und 70°C bei Normaldruck durchgeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No
PCT/EP2004/014069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C67/08 C07H7/02 C07H7/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | EP 0 535 927 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 7 April 1993 (1993-04-07) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche. ----- | 1-5 |
| A | WO 99/03853 A (ENCO ENGINEERING CHUR AG; OKLOBDZIJA, MILAN; HOHNJEC, MARJIAN) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ----- | 1-5 |
| A | EP 0 671 405 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 September 1995 (1995-09-13) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 3, Zeilen 48-55; Beispiel 1; Seite 7, Apparaturaufbau. ----- | 1-5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2005

Date of mailing of the international search report

02/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern

Application No

PCT/EP2004/014069

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0535927 | A | 07-04-1993 | AT 139989 T | 15-07-1996 |
| | | | CN 1071422 A | 28-04-1993 |
| | | | DE 69211936 D1 | 08-08-1996 |
| | | | DE 69211936 T2 | 07-11-1996 |
| | | | EP 0535927 A1 | 07-04-1993 |
| | | | JP 3184627 B2 | 09-07-2001 |
| | | | JP 5194572 A | 03-08-1993 |
| | | | KR 199355 B1 | 15-06-1999 |
| | | | US 5227515 A | 13-07-1993 |
| WO 9903853 | A | 28-01-1999 | WO 9903853 A1 | 28-01-1999 |
| | | | EP 1000050 A1 | 17-05-2000 |
| EP 0671405 | A | 13-09-1995 | CN 1116207 A ,C | 07-02-1996 |
| | | | EP 0671405 A1 | 13-09-1995 |
| | | | JP 7206772 A | 08-08-1995 |
| | | | US 5744634 A | 28-04-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intel les Aktenzeichen
PCT/EP2004/014069

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C67/08 C07H7/02 C07H7/027

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | EP 0 535 927 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 7. April 1993 (1993-04-07) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche. | 1-5 |
| A | WO 99/03853 A (ENCO ENGINEERING CHUR AG; OKLOBDZIJA, MILAN; HOHNJEC, MARJIAN) 28. Januar 1999 (1999-01-28) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. | 1-5 |
| A | EP 0 671 405 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13. September 1995 (1995-09-13) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 3, Zeilen 48-55; Beispiel 1; Seite 7, Apparaturaufbau. | 1-5 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern:

les Aktenzeichen

PCT/EP2004/014069

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0535927 A | 07-04-1993 | AT 139989 T | 15-07-1996 |
| | | CN 1071422 A | 28-04-1993 |
| | | DE 69211936 D1 | 08-08-1996 |
| | | DE 69211936 T2 | 07-11-1996 |
| | | EP 0535927 A1 | 07-04-1993 |
| | | JP 3184627 B2 | 09-07-2001 |
| | | JP 5194572 A | 03-08-1993 |
| | | KR 199355 B1 | 15-06-1999 |
| | | US 5227515 A | 13-07-1993 |
| WO 9903853 A | 28-01-1999 | WO 9903853 A1 | 28-01-1999 |
| | | EP 1000050 A1 | 17-05-2000 |
| EP 0671405 A | 13-09-1995 | CN 1116207 A ,C | 07-02-1996 |
| | | EP 0671405 A1 | 13-09-1995 |
| | | JP 7206772 A | 08-08-1995 |
| | | US 5744634 A | 28-04-1998 |